

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 26 novembre 1908, à 1 heure

Par M. Louis TIXIER

Né à Decize, le 3 avril 1881

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

LES ULCÈRES GASTRIQUES EXPÉRIMENTAUX

Leurs processus de réparation spontanée et par greffes

Président: M. GILBERT, *professeur*.

Juges: MM. BALLET (GILBERT), *professeur*

BROCA, (ANDRÉ),
CARNOT, } *agregés*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1908

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 26 novembre 1908, à 1 heure

Par M. Louis TIXIER

Né à Decize, le 3 avril 1881

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

LES ULCÈRES GASTRIQUES EXPÉRIMENTAUX

Leurs processus de réparation spontanée et par greffes

Président : M. GILBERT, professeur.

Juges : MM. BALLEZ (GILBERT), professeur

BROCA, (ANDRÉ), } agrégés
CARNOT,

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVAL, 2

1908

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen..... M. LANDOUZY.
Professeurs MM.

Anatomie.....	NICOLAS.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	R. BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	DEJERINE.
Pathologie chirurgicale.....	BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE.
Histologie.....	MARIE (PIERRE).
Opérations et appareils.....	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.....	QUENU.
Thérapeutique.....	POUCHET.
Hygiène.....	GILBERT.
Médecine légale.....	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée.....	BALLET (GILBERT)
Clinique médicale.....	ROGER.
Clinique des maladies des enfants.....	HAYEM.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	DIEULAFOY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEBOVE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	LANDOUZY.
Clinique chirurgicale.....	HUTINEL.
Clinique ophtalmologique.....	JOFFROY.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GAUCHER.
Clinique d'accouchements.....	RAYMOND.
Clinique gynécologique.....	LE DENTU.
Clinique chirurgicale infantile.....	N...
Clinique thérapeutique.....	RECLUS.
	SEGOND.
	DE LAPERSONNE.
	ALBARRAN.
	PINARD.
	BAR.
	RIBEMONT-DESSAIGNES.
	POZZI.
	KIRMISSON
	ROBIN

Agrévés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNÉO.	LAUNOIS.	NOBÉCOURT.
BALTHAZARD.	DEMELIN.	LECÈNE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BROCA (ANDRÉ).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN	MAILLARD.	RIEFEL, <i>Chef des travaux anatomiques</i>
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	ST. ARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBÉ.	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR A. GILBERT

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DE L'HÔPITAL BROUSSAIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A MON MAÎTRE

M. LE DOCTEUR P. CARNOT

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DES HÔPITAUX

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE BESANÇON

MM. LES DOCTEURS MANDEREAU, CHAPOY,
GAUDERON, PRIEUR, DUPOND

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage

M. LE PROFESSEUR HAYEM, *Saint-Antoine*, 1904.

Externat

M. LE DOCTEUR BLUM, *Saint-Antoine*, 1905.

M. LE DOCTEUR BROcq, *Hôpital Broca*, 1905.

M. LE DOCTEUR DARIER, *Hôpital Broca*, 1906.

M. LE DOCTEUR RICHARDIÈRE, *Enfants-Malades*,
1906-1907.

M. LE DOCTEUR FAISANS, *Hôtel-Dieu*, 1907.

M. LE DOCTEUR CARNOT, *Broussais*, 1907-1908.

M. LE DOCTEUR POTOCKI, *La Pitié*, 1908.

M. LE DOCTEUR GASNE, *Beaujon*, 1908.

AVANT-PROPOS

Si l'épreuve qui consacre la fin des études médicales a toujours tendu à perdre, peu à peu, ses caractères pompeux, et peut-être surannés, elle a du moins toujours conservé, vivace, son caractère ému de reconnaissance.

Aussi nous sommes heureux de suivre la tradition si bien conservée par les aînés, et avant de quitter, non peut-être sans un sentiment de tristesse, la sérénité des chères études médicales, de pouvoir exprimer notre profonde gratitude à tous ceux qui nous ont aimés, conseillés et instruits.

Notre reconnaissance filiale s'en ira tout d'abord vers nos parents qui par leur dévouement inlassable, et leur immense bonté, nous ont permis de suivre la carrière choisie. Leur intense affection a toujours été pour nous le refuge sûr où nous nous sommes retirés. Et même les douloureuses épreuves qui sont venues prématurément assombrir l'automne du plus chéri des pères, n'ont fait que resserrer toutes les fibres qui nous réunissaient.

Si déjà nous avons pu souffrir la plus terrible des angoisses professionnelles, qui est de voir la douleur des êtres chers sans pouvoir la soulager, nous avons eu aussi parfois la plus grande des joies quand nous sommes parvenu à les apaiser, et nous avons maintenant le doux espoir que la nature, grande guérisseuse, dont nous nous sommes efforcé de suivre les indications, ramènera bientôt parmi nous tous la santé et la joie.

Notre pensée reconnaissante ira aussi vers tous les membres de notre nombreuse famille, et en particulier à nos aînés nombreux dans la profession médicale, MM. les docteurs J. Fort, A. Lafont, L. Petit, A. Tassin, qui nous ont montré tant de fois, par leur exemple, ce qu'avait de noble la carrière embrassée.

C'est un peu sur leurs conseils que nous commençons nos études à la petite Ecole de médecine de Besançon, où dès les premiers jours, les leçons de ses maîtres ont contribué à donner à notre esprit cette tournure pratique que doit toujours avoir en but le futur « praticien ».

Arrivés à Paris en 1905, nous avons, durant les quatre années de notre externat, tâché de suivre les enseignements des maîtres éminents que nous y avons eus.

A ces maîtres, nous voudrions que notre plume malhabile fût l'interprète fidèle de notre admiration, de notre reconnaissance et de notre attachement. Mais nous ne sommes hélas pas le premier, qui se heurte à la banalité des mots pour traduire toute l'intensité des sentiments.

A côté de cet enseignement officiel nous ne pouvons oublier notre cher maître et ami le Dr Pater, dont les conférences si instructives et les conseils étaient tant aimés de nous ; ainsi que notre ami P. Baufle avec lequel pendant quatre années nous avons vécu, côte à côte, en une si parfaite intimité de travaux et d'idées, que nous en aurons longtemps encore, l'un et l'autre, le souvenir mêlé de regrets.

A tous, parents, maîtres, amis, j'offre ce modeste travail, bien minime témoignage de la grande et respectueuse reconnaissance que mon cœur leur voue.

INTRODUCTION

Depuis le jour où Cruveilhier isola du groupe confus des affections gastriques « l'Ulcère simple chronique », maladie si distincte, à laquelle la postérité reconnaissante a attaché le nom de cet illustre clinicien, les auteurs, non satisfaits de « l'inflammation ulcéreuse » qu'il lui donnait pour cause, ont cherché dans l'expérimentation la solution de ce problème pathogénique. Aussi l'on peut dire que l'historique des ulcères gastriques expérimentaux se calque en tout point sur l'historique des diverses théories qui ont été successivement en faveur pour expliquer la cause de l'ulcère rond. Très nombreux sont les divers moyens qui tour à tour ont été mis en œuvre pour tâcher de reproduire chez l'animal cette lésion à la fois si caractéristique et si insaisissable. Nous pouvons, schématiquement diviser ces multiples procédés en deux groupes : les premiers, procédés indirects, cherchaient à reproduire l'ulcère en agissant à distance de l'estomac, sur son irrigation, sur son innervation, ou encore sur l'organisme tout entier ; les seconds, procédés directs agissant sur l'estomac lui-même, sur sa muqueuse.

Dans notre historique nous ne citerons que les expérimentations les plus typiques, à seule fin de montrer que malgré la multiplicité et l'ingéniosité des moyens mis en jeu, la pathogénie de l'ulcère nous échappe encore et

qu'aucun moyen ne peut arriver à reproduire dans son individualité anatomique et clinique.

1° Procédés indirects.

Ce fut la théorie des troubles circulatoires entrevue par Rokitsansky, Gunsbourg, mais surtout créée par Virchow, grâce à sa belle doctrine de l'embolie, qui fournit les premières bases d'expérimentation.

A la suite de Lebert (1852), constatant un ulcère gastrique chez un chien portant des végétations fibrineuses de l'endocarde, Prévost Cottard (1867) obtient des ulcérations gastriques après avoir injecté des grains de tabac dans l'aorte d'un lapin. Par contre la ligature des artères de l'estomac n'a rien donné dans les mains d'expérimentateurs tels que Müller, Pavy, Körte, Conheim.

Parmi les modernes, un succès fut obtenu par Otte (1896) par ligature d'une branche de la mésentérique, puis par Fibesch ; cependant M. Gandy, dans quatre expériences bien conduites, n'a pu le réobtenir. C'est dire que ce procédé est plus qu'infidèle.

La stase veineuse par ligature de la veine porte, telle que la pratiqua à plusieurs reprises Müller (1860) chez le lapin, amena quelques érosions minimales de la région pylorique ; Panun (1862) obtint un résultat analogue en introduisant une boulette de cire dans la veine crurale d'un chien et déterminant indirectement une stase sus-hépatique.

M. Gandy explique ces résultats autrement que par la stase veineuse. La cause en serait pour cet auteur la suppression brusque du pouvoir antitoxique du foie, et il en

rapproche d'autres expériences de Müller reprises par Köllicher, Bidder et Schmidt qui obtinrent tous des ulcérations gastriques en liant le cholédoque.

En résumé, des résultats obtenus par ces différents modes d'expérimentation, on peut citer l'esprit des conclusions de M. Galliard dans sa thèse de 1882 ; la stase veineuse peut produire parfois de petites ulcérations minimes, la thrombose artérielle, de larges sphacèles, mais ces lésions sont distinctes de l'ulcère de Cruveilhier.

Les découvertes en pathologie nerveuse, la fréquence constatée cliniquement de l'ulcère chez les hystériques, chez les sujets porteurs de lésions organiques des centres nerveux, dirigèrent les expérimentateurs de ce côté.

Ils cherchèrent d'abord à produire l'ulcère en irritant ou détruisant le névraxe.

Schiff (1867) obtint chez un chien un ulcère perforant de la région pylorique après hémi-section des cordons antérieurs de la moelle allongée. Ebstein (1874) reprit avec succès ses expériences : Brown Sequard obtint également un large ulcère par cautérisation de la surface du cerveau, et après lui Gottstein, Ewald, Koch.

Les ulcères obtenus ainsi étaient de véritables sphacèles en masse de l'estomac et d'autres viscères. Du reste, leur pathogénie pouvait être expliquée, non seulement par des troubles trophiques, mais encore par des troubles vaso-moteurs, les variations du chimisme gastrique, et surtout, pour M. Gandy, par l'infection cutanée toujours présente dans ces traumatismes non encore aseptiques.

Les auteurs modernes ont précisé davantage leur expé-

rimentation et au lieu d'agir sur les centres, ils ont porté leur action sur les nerfs mêmes de l'estomac, surtout sur le vague et sur le sympathique.

Van Yjzerem (1902), élève de Talma, puis Van Ophuls en Amérique déterminèrent des ulcères gastriques par section du X au-dessous du diaphragme. Ricardo della Vellowa arrive aux mêmes résultats en sectionnant à la fois les pneumogastriques et les splanchniques.

Plus récemment encore, Finocchiaro (1907), a renouvelé ces expériences et a fait la critique des résultats obtenus qui sont encore loin de reproduire l'ulcère rond.

Du reste, depuis longtemps, la découverte des micro-organismes et la connaissance plus approfondie de leurs rôles soit direct, soit indirect, par leur produit de sécrétion, dans la pathogénie des multiples affections, avait ouvert un vaste terrain nouveau aux expérimentateurs. On songea que l'infection, et surtout la toxi-infection, pouvaient être la cause de l'ulcère rond et de ces ulcérations, bien voisine de lui, si souvent rencontrée dans de nombreuses maladies. M. Gandy, dans sa thèse de 1899, « *La nécrose hémorragique des toxémies et l'ulcère simple* », s'est fait l'éloquent apôtre de cette nouvelle théorie et a accumulé tous les nombreux faits expérimentaux qui en étaient la base.

Lebert, puis Cohn, l'avaient expérimentée du reste avant l'heure, et insciemment, dès 1852, en injectant du pus d'abord en nature, puis filtré dans la jugulaire d'un lapin. Il avait attribué l'ulcération formée, qui atteignait les dimensions d'une pièce de 1 franc, à de petites embolies capillaires. Bötcher (1874) avait aussi attiré l'attention sur

des micro-organismes qu'il avait cru voir à la surface d'un ulcère.

Mais ce fut surtout à l'époque moderne où les expérimentations par ce procédé ont été très nombreuses, et nous nous contenterons de citer seulement les principales et les plus récentes, en indiquant la thèse de M. Gandy déjà nommée, où elles sont exposées et critiquées en détail.

Pour obtenir des ulcérations gastriques, les auteurs ont employé divers procédés d'injections soit sous-cutanées, intra-veineuses, intra-péritonéales :

1° *Des cultures virulentes non filtrées.* — Nous rappellerons ici les premières expériences de M. Letulle, 1888 (culture de staphylocoque doré), de MM. Chantemesse et Widal (bacille de dysenterie), de Charrin (B. pyocyanique), Besançon et Griffon (septicémie pneumococcique), Slatineano (coccobacille), Wurtz et Leudet (B. lactique).

2° *Des cultures filtrées ou des toxines*, tels M. Charrin (culture filtrée de pyocyanique), A. Gilbert (cult. filtrée de colibacille), Henriquez et Hallion (toxine diphtérique), Claude (toxine tétanique), Bolton (la gastrotaxine). L'action des toxines seules donne des résultats à peu près analogues d'où l'idée d'employer non plus des produits toxiques microbiens mais des poisons minéraux ou organiques.

3° *Poisons minéraux ou organiques.* — Virchow en 1864, puis Ebstein avaient déjà constaté des ulcérations à la suite de l'empoisonnement par le phosphore. Filhene, G. Brouardel expérimentèrent l'acide arsénieux ; Jousset et Lefas le tartre stibié ; Overbek, Heilborn von Mehring, Charrin et Roger, Lilliet et Catelineau les sels de mercure ; Silbermann, l'acide pyrogallique ; Aufrecht, la cantharidine.

Stich injecta même les ptomaines retirées des matières en décomposition.

4^o *Les auto-intoxications* furent également tentées dans ce sens, Silbermann les obtenait par des brûlures étendues des téguments, Stokvis et Sokolof, par le vernissage de la peau, Favre par l'injection de sang d'urémiques ; enfin par la suppression d'organes antitoxiques comme le rein, le foie, le corps thyroïde.

Les caractères généraux de toutes les lésions ulcératives de l'estomac obtenues par ces multiples procédés, se résument en un processus de nécrose hémorragique sous la dépendance de la toxémie. Mais si elles peuvent être parfois le début de l'ulcère simple, il faut qu'il s'y ajoute dans la suite un processus chronique et inflammatoire, que les expérimentateurs n'ont jamais pu obtenir. Peut-être, cet élément réside-t-il dans une prédisposition locale, une moindre résistance de la muqueuse gastrique, soit naturelle, soit acquise, grâce à des traumatismes divers, qu'elle aurait pu subir. Du reste nous verrons ces notions pathogéniques servir aux auteurs modernes comme Turk de Chicago, qui à ces méthodes indirectes a associé les méthodes directes.

2^o Méthodes directes.

Ici l'expérimentateur porte directement son action destructive sur la muqueuse de l'estomac et le milieu stomacal. Cette méthode a eu pour premier point de départ l'étude de la prétendue auto-digestion de la muqueuse gastrique, par le suc qu'elle sécrétait. Pavy montra le premier qu'on pouvait enlever un point quelconque de la muqueuse

sans que cela occasionnât de la digestion de l'estomac, Schiff répéta ses expériences, Griffine et Vassale puis Mathes, dans une série d'observations bien conduites, que nous avons reprises sans les connaître tout d'abord, arrivèrent aux mêmes conclusions. D'autres auteurs traumatisèrent différemment la muqueuse gastrique, par exemple par indigestion de caustiques, Gehrard ; d'acide chlorhydrique, Pavy, Samuelson, Songniez ; de corps étrangers aigus capable d'éroder la muqueuse, Vanni. Ritter expérimenta l'influence des contusions, puis Rasmussen de la compression prolongée. Mais tous ces procédés donnèrent des résultats bien inconstants.

On tenta aussi l'inoculation microbienne directe entrevue par Bötcher, et admise comme exception par Letulle mais surtout prônée par Sydney Martin.

Tout récemment, M. Fenton B. Turck, de Chicago a réuni habilement toutes ces notions pathogéniques et a institué une méthode, que nous pourrions dire *complexe* pour reproduire l'ulcère gastrique. Il a à la fois injecté et fait ingérer à des cobayes et à des lapins, des cultures de coli-bacille. En plus, il a soumis ces animaux à la séquestration en air confiné et vicié ; en même temps il adultérait leur alimentation tant au point de vue chimique, en leur faisant prendre de fortes doses de moutarde, que plastique en y ajoutant des fragments d'os, de corps durs capables d'éroder la muqueuse. Il a constaté, que si chacune des causes agissant isolément sur des animaux témoins, était incapable à produire des ulcérations gastriques, leur réunion donnait presque toujours des succès. De plus, si ces causes multiples cessaient brusquement d'agir, et si

les animaux étaient soumis à des conditions de vie plus favorables, on constatait, après les avoir sacrifiés, des ulcérations gastriques déjà en régression et presque complètement cicatrisées.

Nous avons eu le plaisir de consulter un atlas de planches de F. B. Turk où l'auteur expose les photographies des ulcères obtenus, et une série de coupes où il a cru surprendre sur le vif le mécanisme intime du processus ulcératif. Nous croyons cependant, qu'ici ce processus se rapproche plus des ulcérations de toxémies, que de l'ulcère simple, tout en reconnaissant que cet auteur semble un de ceux qui soit le plus près de sa reproduction expérimentale.

A côté de ces cas multiples que nous avons cités, où les auteurs obtenant des ulcères aigus, se heurtent à l'impossibilité d'obtenir l'ulcère gastrique vrai, il est intéressant de rapporter les observations de certains modernes qui ont obtenu des ulcères à marche chronique, non seulement sans le vouloir, mais même malgré eux.

Ces faits se sont produits toujours à la suite des expériences délicates faites sur le chien, et ayant pour but d'étudier la sécrétion gastrique. Ils sont sans doute le résultat de traumatismes considérables que ces opérations occasionnent. Pawlow avait déjà vu chez un chien, porteur d'un petit estomac se développer un large ulcère qui se termine par la perforation et la mort.

Au Congrès de médecine de 1907, dans la discussion qui suivit les remarquables rapports sur l'ulcère simple, de MM. Linossier, Castaigne et Dujarier, M. Frémont de Vichy, dont la compétence et l'expérimentation si

nombreuse sur ce sujet est reconnue, en cite plusieurs cas.

Ceux-ci seraient fréquemment et *spontanément* survenus chez des chiens porteurs d'estomacs isolés par son procédé, laissant intact innervation et vascularisation. Ils auraient du reste évolué vers la guérison par le traitement médical de l'ulcère qu'il leur avait appliqué.

M. Cazin aurait obtenu des résultats à peu près analogues. De même M. Frouin, cité par M. Linossier, a pu produire des ulcérations gastriques chez des chiens à estomac isolé, en combinant la rétention du suc gastrique et l'hyperchlorhydrie obtenue par une alimentation très salée.

Il est vrai que dans cette même discussion, M. Tuffier avouait son insuccès à obtenir des ulcères : 1° par large perte de substance de la muqueuse gastrique jointe à alimentation hyperchlorurée ; 2° en cautérisant la sous-muqueuse ainsi mise à nu ; 3° en liant les artères correspondantes.

De cette foule de procédés et d'expérimentations que faut-il conclure ? Qu'il n'est à l'heure actuelle aucun moyen expérimental de reproduire le type anatomo-clinique de l'ulcère rond. Aussi nous a-t-il paru que ce n'était peut-être pas tant vers ce côté pathogénique qu'il fallait porter la méthode féconde de l'expérimentation.

Si nous avons repris l'étude des ulcères gastriques expérimentaux obtenus par exérèse, ce n'est plus pour essayer de trouver la ou mieux les causes de l'ulcère rond, problème encore trop complexe et qui peut-être restera longtemps encore insoluble.

C'est d'abord pour collaborer à l'étude de son processus

de réparation spontanée, fait si souvent constaté, puisque d'après Mikulicz on trouve à l'amphithéâtre trois fois plus d'ulcères cicatrisés que d'ulcères en évolution.

Sous la direction constante de notre maître, M. le Dr P. Carnot, nous avons déterminé des ulcères directs en abrasant largement la muqueuse, puis méthodiquement nous avons suivi leur évolution, essayant de saisir et de synthétiser leur processus de réparation, qui, nous le croyons, ne doit pas tant différer des processus de guérison spontanée de l'ulcère simple chronique.

Nous avons eu en second but d'appliquer à ces ulcères expérimentaux la méthode des greffes déjà utilisées avec tant de profit pour d'autres tissus. Nous avons vu se hâter ainsi le processus de cicatrisation, et nous avons songé à l'importance thérapeutique que pourrait peut-être avoir un jour l'extension pratique de ces constatations expérimentales.

Cette méthode des greffes muqueuses ébauchée par Czerny, Wolfler, Branca et Quénu, est surtout l'œuvre de notre maître M. le Dr P. Carnot, à qui elle est chère, et qui en a dans de nombreuses publications étudié les conditions de réussite, les techniques et les résultats heureux.

Aussi, avant de commencer l'exposé de ce travail, dans lequel, ce maître nous a constamment dirigé, nous sommes heureux de pouvoir lui offrir l'expression de notre admiration pour les hautes méthodes cliniques et expérimentales auxquelles il a bien voulu nous initier tant à l'hôpital Broussais qu'au laboratoire de la Faculté.

Et à cela s'ajoute encore un plus grand titre à notre affectueuse reconnaissance en nous rappelant la vive sympathie qu'il nous a toujours témoignée, et surtout le réconfort physique et moral qu'il a su nous apporter dans une longue et récente maladie.

TECHNIQUE

Le chien a été le sujet de nos expériences ; nous l'avons choisi parce qu'il offre une grande résistance au traumatisme opératoire et que les dimensions de son estomac permettent des excisions de muqueuse assez considérables.

L'animal était à jeun depuis la veille ; l'anesthésique employé a été le chloroforme, précédé d'une injection sous-cutanée d'atropomorphine ; ce dernier procédé nous a permis d'éviter tout accident chloroformique.

1° Technique de l'ulcère. — Après avoir pris les précautions aseptiques nécessaires on fait une incision médiane sus-ombilicale par laquelle on attire facilement l'estomac rétracté sous le foie, hors de la plaie, le reste de la cavité péritonéale étant protégé par des compresses.

On incise l'estomac suivant la grande courbure jusques et y compris la tunique musculaire et alors deux procédés permettent de réaliser l'exérèse de la muqueuse. On peut attirer cette muqueuse, saisie avec une pince, à travers la boutonnière musculaire, fait rendu facile par la laxité du tissu cellulaire sous-muqueux ; on sectionne cette partie de la muqueuse ainsi herniée au niveau du collet et on la laisse rentrer à l'intérieur du sac musculaire par sa propre élasticité : dans ce cas, on obtient une ulcération dont la disposition est circulaire ou ovale. On peut aussi plus simplement inciser directement la muqueuse elle-même,

ouvrant ainsi la cavité stomacale dont on évacue les mucosités et, selon la méthode d'exploration de l'estomac employée par les chirurgiens, on pratique une éversion de l'estomac ; il suffit alors d'enlever une certaine surface de la muqueuse sous les yeux mêmes de l'opérateur.

Pour que cette ulcération soit définitive, il faut prévoir la rétraction extrêmement rapide et considérable de la muqueuse gastrique qui, comme on le verra sur nos figures, se fronce immédiatement, formant une véritable bourse et parvenant à oblitérer complètement l'ulcération lorsque ses dimensions ne dépassent pas 10 centimètres. Ce processus de rétraction explique la plupart des insuccès des expérimentateurs parcimonieux qui faisaient des excrèses trop peu étendues ; c'est pour cette raison d'ailleurs que dans nos expériences successives, nous avons toujours tendu à faire des excrèses de plus en plus larges.

2^o Technique des greffes. — Sur le fond dénudé de l'ulcère ainsi obtenu et constitué par la sous-muqueuse et la musculieuse intacte, nous avons greffé des parties de la muqueuse dont nous venions de faire l'ablation. Nous avons, pour ces greffes, employé plusieurs procédés. On peut tout d'abord fixer la parcelle de muqueuse gastrique par un fil de soie en surjet, mais nous avons rapidement abandonné ce procédé, lui préférant la technique suivante : on passe à l'endroit où on veut implanter la greffe un mince bistouri qui traverse en sillon les tuniques sous-jacentes, de façon à soulever en pont une mince bande de tissu sous-muqueux ; sous cette bride, on engage par son milieu la greffe muqueuse à implanter, de façon que celle-ci soit solidement maintenue en place et puisse con-

tracter rapidement des adhérences profondes, sans abandon d'aucun fil ou d'autre corps étranger pouvant gêner l'évolution de la greffe. On peut de cette façon placer plusieurs greffes sur le fond de l'ulcère et en repérer exactement la situation.

Enfin nous avons employé un troisième procédé auquel on pourrait donner le nom de méthode indirecte. Après avoir refermé l'estomac par un double surjet avec fil de soie et rétabli les plans pariétaux, on fait ingérer, au moyen d'une sonde stomacale, des lambeaux dissociés de la muqueuse gastrique encore vivante, provenant de l'animal lui-même. Ces lambeaux étaient en suspension soit dans une solution saline oxygénée (solution de Locke), soit dans un milieu plus stable de gomme arabique et de gélatine.

Après ces interventions, le chien est maintenu à la diète hydrique pendant deux jours ; on l'alimente progressivement avec une nourriture de plus en plus consistante (soupe de pain), en évitant toujours les aliments durs, tels que les fragments osseux et sans que cette alimentation soit par trop riche en chlorure de sodium. Cette méthode ne nous a donné aucun accident et les suites opératoires ont toujours été fort simples.

Les animaux ont été sacrifiés après un temps variable ; généralement, dans un but de comparaison, les pièces ont été prélevées aux environs du dixième jour ; mais quelques chiens ont été suivis beaucoup plus tardivement jusqu'au quarante-septième et même au soixantième jour. A l'autopsie, on enlève l'estomac, on prélève l'ulcère et les tissus qui l'environnent et on fixe immédiatement dans le Bonin

ou dans le sublimé acétique. Les pièces incluses à la paraffine étaient débitées au 1/300 de millimètre. Dans ces coupes, nous nous sommes efforcés de sectionner à la fois les bords et les greffes. Les coupes obtenues ont été colorées à l'hématéine et à l'aurantia, ou au Giemsa.

FAITS EXPÉRIMENTAUX

Nos expériences ont porté sur 9 chiens dont l'un n'a pas été encore sacrifié afin de suivre plus longtemps les processus de réparation.

Pour chacun de ces chiens, nous citerons les particularités de l'intervention, le nombre de greffes, le temps au bout duquel l'animal a été sacrifié, puis l'examen macroscopique et microscopique de la pièce. Ces derniers sont dus à la plume autorisée de notre maître le Dr Carnot, qui les a formulés, tout en examinant méthodiquement la coupe.

Nous y ajouterons quelques dessins qui n'ont la prétention que d'être des schémas, et que nous souhaitons assez clairs pour la compréhension du texte.

Expérience I.

Chien n° 1. — Chien à longs poils, ulcère et greffes au 10^e jour.

Opéré le 13 janvier 1908. — On fait à la face postérieure de la grande courbure une incision transversale, qui intéresse la couche séreuse et la couche musculieuse de l'estomac, mais en laissant intacte la muqueuse. On saisit celle-ci avec une pince et on la décolle sur une large étendue en clivant le tissu cellulaire sous-muqueux qui est très lâche. On attire de la sorte un sac de muqueuse au travers de la boutonnière formée, simulant une hernie. On sectionne enfin celle-ci au ras du collet, sur une partie équivalant à peu près à une pièce de 5 francs. Par sa propre élasticité la muqueuse sectionnée rentre dans la plaie, lais-

sant à la face interne de l'estomac une perte de substance arrondie, dont l'incision semble être un diamètre.

On greffe en haut une partie de la muqueuse gastrique réséquée, appliquée directement sur la sous-muqueuse à nu et que l'on fixe en haut, tout contre le rebord de la muqueuse sectionnée, par un fin surjet au fil de soie. On greffe aussi en bas une parcelle de muqueuse duodénale par le même procédé.

On referme l'estomac et l'abdomen.

L'animal est sacrifié le 23 janvier, 10 jours après intervention.

Examen microscopique. — A la limite de la portion pylorique c'est-à-dire au point où a été notre incision, on trouve une cicatrice froncée, dont les bords sont presque complètement accolés. Dans le fond de l'infundibulum formé par les bords de la muqueuse rétractée, on reconnaît microscopiquement les deux greffes, indiquées par les points de suture, et qui semblent avoir prospéré.

On étale et on fixe au Bouin.

Examen microscopique. — Les pièces, incluses à la paraffine sont débitées au 3/100 de millimètre. Les coupes comprennent la totalité de l'ulcère. Sur une même coupe en voit :

a) *Le bord de l'ulcère.* — Ce bord conserve sa structure normale : c'est-à-dire un revêtement muqueux de surface, et les glandes gastriques à type fundique, comprenant au niveau du col, des cellules bordantes, et aux parties profondes, des cellules principales, avec un assez grand nombre de cellules bordantes dans les parties les plus extérieures.

La structure normale de la muqueuse reste telle jusqu'à la limite même de l'ulcère. Mais à ce niveau on constate diverses modifications :

La *muscularis mucosæ* qui délimitait la base de la muqueuse cesse brusquement, indiquant qu'elle a été sectionnée avec la muqueuse.

La muqueuse la déborde un peu étant en quelque sorte inversée en bourrelet, et à cet endroit on constate, en plus de glan-

des à type muqueux, des formations kystiques revêtues d'un épithélium à type muqueux analogue à l'épithélium de surface, peut-être plus aplati.

b) *Le fond de l'ulcère* est caractérisé par ce fait que :

1^o Il n'y a pas de *muscularis mucosæ*, celle-ci ayant été enlevée avec la muqueuse.

2^o Il est constitué par un néotissu, encore très riche en fibrine et en leucocytes, reposant sur la sous-muqueuse.

3^o Sur le bord de l'ulcère on voit ramper des cellules épithéliales qui constituent une simple couche unicellulaire, sans invaginations glandulaires.

c) *La greffe gastrique* est facilement reconnaissable sur le fond de l'ulcère où elle repose sans intermédiaire de *muscularis mucosæ*. On y constate une série de glandes de type muqueux, bien conservées et bien colorées.

La greffe ne paraît pas d'ailleurs avoir subi une grande extension : elle s'est simplement conservée vivante.

La greffe duodénale est également très belle, mais nous ne la décrirons point, ce qui nous ferait sortir du sujet tracé.

Expérience II.

Chien n° 2. — Chien petite taille, poil court, 10^e jour.

Opéré le 30 janvier. — Après incision de la paroi, on attire l'estomac au dehors, et on incise cette fois, d'un seul coup, toute l'épaisseur de l'estomac.

Après l'avoir vidé de son contenu muqueux, on éverse la muqueuse du fundus par la plaie formée et après l'avoir détergée, on enlève, directement, une large portion irrégulière de 10 centimètres de diamètre environ. On fixe par un fil une greffe en plein milieu de l'ulcère et on referme.

L'animal est sacrifié le 9 février.

A l'examen macroscopique de l'estomac, on trouve au niveau de l'abrasion stomacale une cicatrice à contours irréguliers dont les bords sont froncés comme l'ouverture d'une bourse ; au

fond, la greffe est visible sous forme d'une petite saillie arrondie.

L'*examen histologique* a donné peu de renseignements complémentaires à ce que nous avons vu dans l'expérience précédente, la pièce ayant été un peu détériorée par le fixateur.

Il nous a été cependant possible de voir que le fond de l'ulcère était encore dépourvu d'épithélium et que la greffe était encore vivante.

Expérience III.

Chien n° 3. — Ulcère, 3 greffes, 10^e jour.

Opéré le 12 février. — Par le second procédé, que nous venons de décrire dans l'expérience précédente, on abrase directement, au niveau du fundus, une large portion de muqueuse gastrique, sur 15 centimètres de diamètre environ.

Sur ce fond dénudé on fixe en triangle 3 greffes prises dans les fragments de la muqueuse que nous venions d'enlever.

L'une est fixée par un fin fil de soie en surjet. Les deux autres sont fixées par le procédé que nous avons décrit dans notre technique, c'est-à-dire qu'elles sont glissées sous un petit pont de tissu sous-muqueux, soulevé par un fin bistouri. Ce procédé ayant l'avantage de ne laisser au contact de la greffe aucun fil étranger susceptible d'en entraver l'évolution, et de plus de mettre directement le greffon en contact avec une partie profonde de la sous-muqueuse, où il contracte immédiatement des adhérences intimes.

L'animal est sacrifié le 22 février après 10 jours.

L'*examen macroscopique* de l'estomac montre au niveau du fond, une perte de substance réduite à 1 centimètre 5 dans son plus grand diamètre, et que nous avons essayée de reproduire dans la figure ci-jointe :

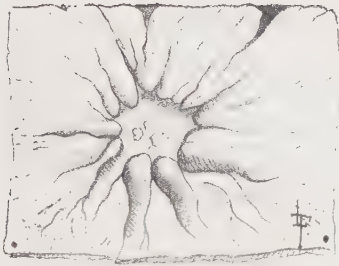


FIG. 1.

Les bords en sont plissés, froncés, comme un anus. Le fond est d'un autre aspect que le reste de l'estomac. Il est rougeâtre au lieu de la couleur gris rosé du reste de la muqueuse. On n'y voit pas de plis, mais trois petits points saillants, mamelonnés blanchâtres, qui correspondent aux greffes.

L'examen histologique confirme cet examen.

Les coupes intéressent la totalité de l'ulcère dans son sens le plus large et sectionnent une greffe au plein milieu et une autre sur ses bords où elle a été attirée par rétraction.

Le schéma de la coupe peut être représenté de la façon suivante :

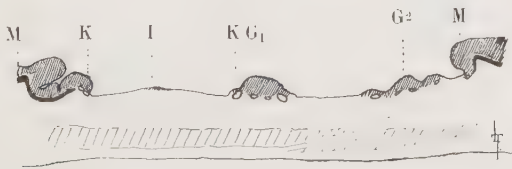


FIG. 2.

Les bords (M) montrent, comme précédemment, la structure typique de la muqueuse gastrique du fundus, avec cellules muqueuses, bordantes et principales. Tout près de la limite de l'ulcère on trouve ici encore de larges formations kystiques (K) tapissées d'un épithélium de revêtement aplati.

La muscularis mucosæ cesse à une certaine distance avant la muqueuse qui se recourbe vers le fond de l'ulcère.

Le fond de l'ulcère est facile à repérer en particulier par l'absence de *muscularis mucosæ*.

Il semble beaucoup plus organisé, beaucoup moins riche en leucocytes, et par conséquent, beaucoup moins infecté que dans le cas précédent, sauf sur un point (I) plus coloré, très riche en cellules, témoignant d'un petit point d'infection localisé. Partout ailleurs, du tissu conjonctif s'y organise avec une grande richesse de fibres parallèles à la paroi. A la surface de l'ulcère on voit sur une grande étendue un simple revêtement de cellules épithéliales, ayant glissé des bords de la muqueuse saine. Ces cellules, d'abord placées les unes à la suite des autres, se sont ultérieurement tassées par multiplication directe, tendant à constituer une série de petits vallonnements et de saillies.

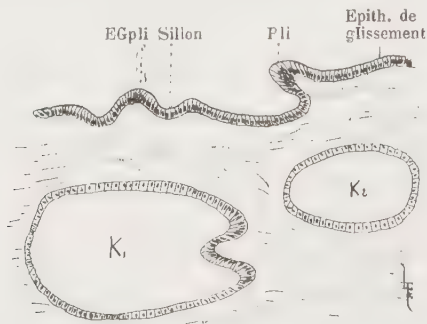


FIG. 3.

Les greffes apparaissent sur le fond de l'ulcère, au milieu de ce processus de glissement et de multiplication avec une structure assez compliquée, et presque uniquement muqueuse.

Elles reposent sur la sous-muqueuse, sans interposition de *muscularis mucosæ*, et elles en sont séparées par une lignée de formations kystiques assez volumineuses (K). Sur leurs bords, comme vers les bords de la muqueuse intacte, on trouve un processus de glissement des cellules muqueuses qui vont à la rencontre des cellules issues des bords.

Expérience IV.

Chien n° 4. — Ulcère, greffes directes, 10^e jour.

Opéré le 26 février. — Par les techniques déjà exposées, on fait au niveau du fond de l'estomac une large perte de substance de muqueuse, irrégulière, et mesurant, lors de l'opération, environ 20 centimètres dans sa plus grande dimension. Elle comprend presque en partie la face antérieure et empiète sur la face postérieure. On fixe, sur le fond de cette large ulcération 3 greffes de muqueuse gastrique par pont sous-muqueux. Et en même temps on laisse à dessein sur l'ulcère quelques fragments de muqueuse, finement dissociés.

L'animal est sacrifié après 10 jours.

A l'examen macroscopique de l'estomac ouvert, on trouve une ulcération très réduite, dont le dessin ci-contre, grandeur naturelle, donne l'idée.

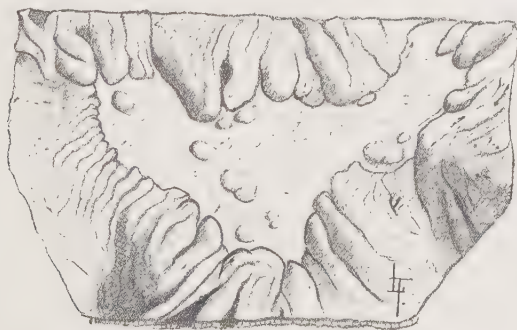


FIG. 4.

Elle mesure environ 6 centimètres dans sa plus grande dimension. Il est vrai que le fixateur a diminué un peu son étendue, comme nous avons pu nous en apercevoir en superposant le calque fait sur la pièce fraîche, et un autre fait 8 jours après. Mais la différence n'excède pas 1 centimètre.

Les bords, comme on le voit, ont un contour irrégulier, anfrac-

tueux, différent des premières ulcérations presque circulaires que nous obtenions à la suite de pertes de substance plus minimes. Il semble qu'ici la limite de la rétraction ait été obtenue et qu'elle se soit faite inégalement dans différents sens. Les bords sont plissés, en circonvolutions cérébrales.

Sur le fond de l'ulcère on voit de multiples bourgeons ronds, isolés, dont les plus volumineux, remarquables encore par une sorte de sillon de stricture qu'a laissé sur eux la bretelle de tissu sous-muqueux qui les maintenait, sont bien les greffes que nous avons fixées directement.

Les autres, plus petites et plus irrégulières, sont vraisemblablement dues à la fixation spontanée des débris de muqueuse que nous avons laissés libres à la surface de l'abrasion.

L'examen histologique confirma ces hypothèses.

Les coupes comprennent la totalité de l'ulcère dans une de ses petites dimensions et intéressent deux greffes en son milieu. Aux extrémités, on voit les bords de la muqueuse gastrique conservée. La coupe peut être schématisée de la façon suivante :

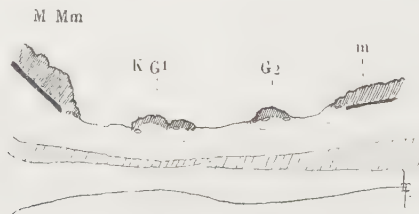


FIG. 5.

Les bords représentent la structure habituelle de la muqueuse fundique. On voit comme précédemment au-dessous de la couche glandulaire, la muscularis mucosæ qui cesse un peu avant la fin même de la muqueuse et qui indique avec précision la limite de la partie enlevée.

Les bords mêmes de la muqueuse sont inversés et présentent des cavités dilatées à tendance kystique. L'épithélium de revêtement a glissé en couche mince, unicellulaire, et aplatie sur une partie de l'ulcère qu'elle tapisse.

Le fond est formé de tissu cellulaire riche en cellules lymphatiques et en train de se réorganiser. On y voit déjà des vaisseaux néoformés. Il n'y a pas de *muscularis mucosæ*. Le fond de l'ulcère qui n'est pas encore revêtu de cet épithélium unicellulaire est formé directement de la sous-muqueuse qui s'organise aussi et qui est peu infectée.

Les greffes sont fort belles. La plus grande des deux présente deux mamelonnements, séparés par un sillon : celui-ci se voyait déjà macroscopiquement, et comme nous l'avions dit correspond selon toute vraisemblance à la bretelle de tissu sous-muqueux qui servait à fixer la greffe, et qui s'est fortement rétractée.

Nous avons essayé de représenter schématiquement la plus petite partie de cette greffe dans la figure ci jointe :

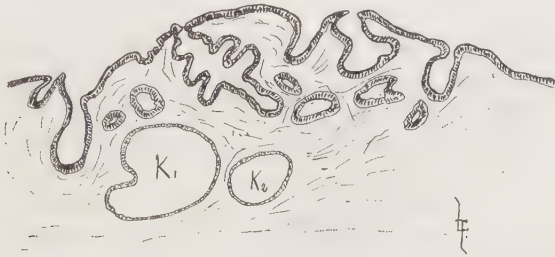


FIG. 6.

Comme on le voit l'épithélium de revêtement est régulier et présente un certain nombre de cryptes dans lesquelles il s'enfonce en conservant sa forme et sa structure entièrement muqueuse.

Au-dessous on trouve sur les bords de la greffe des cavités kystiques ou polykystiques (K) revêtues d'un épithélium légèrement aplati qui se relève par places pour constituer des cloisons incomplètes. Au milieu de la greffe, on voit également l'épithélium de revêtement former des prolongements en cul-de-sac, mais sans tendance kystique. Au-dessous on trouve des glandes de type muqueux ou pylorique. Il n'y a plus en aucun point de cellules glandulaires différenciées comme les cellules fundiques et on ne constate plus dans ces greffes, ni cellules bordantes, ni

cellules principales. Celles qui existaient dans le fragment de muqueuse greffé se sont donc complètement résorbées pour laisser place à un épithélium simplifié (transformation muqueuse).

Sur les bords de la greffe, on voit, comme sur les bords de l'ulcère, couler l'épithélium en couche mince qui tend à recouvrir les parties dénudées de l'ulcère.

Les autres mamelonnements que nous avons vus sur le fond de l'ulcère, en dehors des points où nous les avons fixés, sont bien des greffes, qui ont pris, sans aucun moyen de fixation, seulement grâce à leurs adhérences sur la surface tomenteuse de l'ulcère, et riche en fibrine exsudée.

En résumé on voit qu'après 10 jours, les greffes ont conservé toute leur vitalité, qu'elles ont même proliféré et rampent sur les bords, tandis qu'en même temps elles se simplifient en subissant la transformation muqueuse, et qu'ainsi que les bords de la muqueuse et par les mêmes processus, elles tendent à recouvrir l'ulcère, diminuant par là même la durée nécessaire à sa cicatrisation totale.

Expérience V.

Chien n° 5. — Ulcère, greffes directes, greffes libres, 10^e jour.

Opéré le 15 mars. — On fait une très large ulcération anfractueuse sur le fond de l'estomac, arrivant jusqu'au bord de l'incision. Elle a dans sa plus grande dimension 22 centimètres.

On fixe en arrière de l'incision et près d'elle deux greffes, sous pont sous muqueux, l'une à la partie supérieure, l'autre à la partie inférieure. D'autres greffes sont disséminées au hasard, avec des fragments de muqueuse hachés en petite quantité.

L'animal est sacrifié le 25 mars.

L'examen macroscopique de l'ulcère retrouvé, dénote les mêmes renseignements que précédemment.

Nous avons essayé de le reproduire par la figure ci-jointe dessinée d'après photographie.

Les bords sont irréguliers, festonnés, plissés; témoignant de la rétraction qui s'est produite. L'ulcère, n'a plus que 10 centimètres dans sa plus grande dimension.

Après le séjour dans le Bouin il n'avait plus que 6 cent. $\times$ 1,7.

Le fond en est légèrement plissé et inégal. On y remarque deux grandes greffes qui offrent toutes deux un léger sillon, vestige du mode employé pour les fixer.

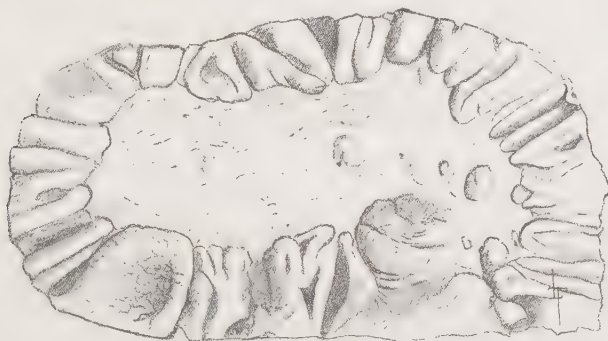


FIG. 7.

On remarque par ailleurs d'autres bourgeons, arrondis en plein milieu de l'ulcère et qui sont, comme dans l'observation précédente, des greffes qui ont réussi par simple contact.

L'examen histologique comprend également toute la largeur de l'ulcère avec ses bords intacts.

Les bords ont les mêmes caractères décrits plusieurs fois. Eversion de la muqueuse dépassant la limite de la muscularis mucosæ. A sa terminaison on note également la transformation muqueuse des glandes, des formations kystiques et le glissement de l'épithélium par couche unicellulaire avec, par endroits, des multiplications cellulaires amenant des vallonements et des crêtes.

Le fond a également les mêmes caractères de tendance à l'organisation.

La greffe qui se trouve au centre de la coupe est également bilobée par un sillon déjà reconnaissable sur la pièce. Elle offre les mêmes caractères que nous avons vus dans les greffes de même âge. Elle vit ; elle s'est simplifiée, subissant la transformation muqueuse, et on trouve, à sa base d'implantation, des formations kystiques à contours formés d'une seule couche de cellules aplaties. Enfin l'épithélium muqueux qui la tapisse tend à descendre pour recouvrir l'ulcère.

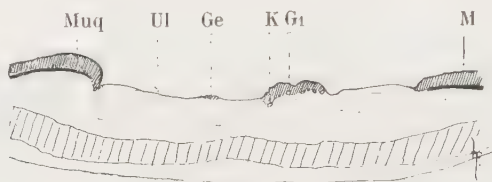


FIG. 8.

Une particularité nous est fournie par l'examen d'une petite greffe en G². En ce point nous trouvons en plein ulcère une région déjà épithélialisée, sans glandes, mais formée par un amas pluricellulaire qui tend à s'étendre. Cela est probablement une greffe spontanée soit par essaimage des bords de la greffe ou de l'ulcère, ou bien par décalque des parties de la muqueuse opposée, qui serait venue s'appliquer à cet endroit et aurait vécu et prospéré.

Expérience VI.

Chien n° 6. — Greffe. Ulcère par ingestions, 15^e jour.

A la suite des résultats heureux donnés par les greffes directement appliquées à la surface de l'ulcère, sans aucun moyen de fixation, M. le docteur Carnot eut l'idée ingénieuse de faire mettre ces greffes en contact, non plus directement avec la surface de l'ulcère, mais indirectement, en les faisant arriver par voie buccale. Voici l'exposé de la technique employée.

L'animal est gastrotomisé le 19 juin. On fait au niveau de la région fundique une très large exérèse de muqueuse. Les fragments de cette muqueuse sont immédiatement bichés fine-

ment aux ciseaux et mis dans une solution à 37° et assez plastique de gélatine salée isotonique. On ne fixe aucune greffe sur le fond de l'ulcère formé, et l'on s'assure bien qu'il ne reste pas de débris de muqueuse libres à la surface de celui-ci, ni dans la cavité gastrique.

Puis après avoir rapidement refermé l'estomac et la paroi, le chien étant encore endormi, on introduit la sonde œsophagienne, et on fait par son intermédiaire parvenir dans l'estomac, le sérum gélatiné contenant les fragments dissociés de muqueuse gastrique.

L'animal est sacrifié le 15^e jour.

A l'*examen macroscopique* de l'estomac on retrouve l'ulcération très réduite de dimensions, à bords plissés et froncés comme d'habitude. Et l'on constate sur le fond de l'ulcère quelques petits points mamelonnés qui ressemblent aux greffes que nous voyions précédemment.

L'*examen histologique*, confirme ce résultat que la vue expérimentée faisait prévoir.

La coupe intéresse le bord et le point qui paraissait une greffe.

Nous ne redirons pas encore les modifications des bords et du fond de l'ulcère, qui sont les mêmes que celles que nous avons décrites pour les autres expériences, sauf que peut-être ici, le glissement de l'épithélium s'étend davantage, et que les crêtes et les plis déjà dessinés ailleurs sont ici plus avancés.

La greffe mérite une plus longue description.

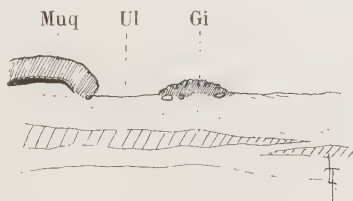


FIG. 9.

Elle est située à peu de distance des bords de la muqueuse sectionnée, mais ce qui montre que réellement ce n'est pas là

un fragment épargné lors de l'exérèse, consiste en ce fait que la greffe repose directement sur le tissu cellulaire sous-muqueux, en voie de réorganisation, et avec lequel elle est réunie sans aucune muscularis mucosæ.

Celle-ci s'arrête nettement, comme toujours, un peu avant la terminaison du bord de la muqueuse qui se recourbe vers le fond de l'ulcère, et témoigne de l'endroit précis où s'est arrêtée l'exérèse.

Au plus fort grossissement, on constate que cette greffe est plus aplatie, plus en surface et moins en élévation que ne l'étaient les autres greffes fixées directement. Elle n'est point divisée en deux lobes par un sillon. Au contraire elle s'étale largement.

Son contour est très accidenté. Il est formé par une couche d'épithélium de type muqueux, mais qui forme des vallonements, des replis très irréguliers, capricieux et très accusés, simulant des contours géographiques accidentés, des fjords. Celui-ci glisse du reste sur les bords de la greffe en couche unicellulaire. On reconnaît des culs-de-sac glandulaires déjà simplifiés, car on n'y retrouve plus aucunes cellules bordantes ni principales.

A sa base et sur ses bords, on retrouve les formations kystiques et polykystiques déjà étudiées et qui sont encore, on peut le dire, puisque nous les avons retrouvées toujours, une preuve de greffage.

Elle repose sur la sous-muqueuse, riche en leucocytes et en train de se réorganiser. On voit même des néovaisseaux dont quelques-uns semblent avoir un calibre assez volumineux.

En résumé, nous pouvons dire que nous nous trouvons ici en face d'une greffe gastrique qui évolue et prospère de la même façon que celles que nous avons fixées, et qui selon toute vraisemblance est le résultat de notre technique indirecte. Du reste l'examen de toute la surface de l'ulcère a fait constater d'autres greffes, évoluant et prospérant.

Expérience VII.

Chien n° 7. — Ulcère et greffe directe, 47^e jour.

Opéré le 18 juin. — On fait selon la technique habituelle un vaste ulcère à la face postérieure de l'estomac, qu'il occupe presque tout entier. On fixe par bride sous-muqueuse deux grandes greffes au milieu de l'ulcère.

L'animal est sacrifié le 4 août, c'est-à-dire 47 jours après l'opération.

A l'examen macroscopique, l'ulcère paraît complètement cicatrisé, mais se reconnaît encore nettement au milieu de la muqueuse gastrique saine où il forme une petite dépression, limitée par les bords froncés et surélevés. Ceux-ci le sont moins cependant que dans les greffes de 10 jours, et par endroits semblent se continuer insensiblement avec la muqueuse nouvelle. Le fond de l'ulcère n'est plus tomenteux, il est luisant, et semble revêtu d'épithélium. Par endroits la surface est irrégulière, formant des soulèvements, de petits mamelonnements et même des ébauches de plis, qui semblent se continuer à la suite de ceux des bords.

Au centre les deux greffes apparaissent comme deux petites saillies, assez volumineuses, moins facilement reconnaissables cependant que dans les greffes plus jeunes.

L'examen histologique montre de nombreux et intéressants détails :

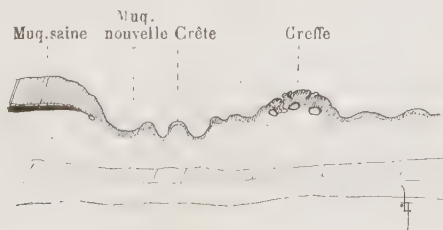


FIG. 10.

Tout d'abord le fond de l'ulcère est tapissé sur toute son étendue d'une couche continue d'épithélium de type muqueux, qui issue par glissement et multiplications cellulaires à la fois des

bords de l'ulcère, des greffes spontanées par essaimage, et des greffes fixées par nous, a recouvert toute l'ulcération.

Mais cette couche n'est plus de contours simples comme dans les ulcères au 10^e jour. Elle est au contraire très compliquée : l'épithélium, s'enfonçant en une multitude de replis et culs-de-sac, ou saillant au contraire en forme de promontoire. Le tout dessinant un dessin fort complexe, en jeu de patience.

Dans le fond des culs-de-sac prennent naissance de nombreuses glandes qui ont bourgeonné. Celles-ci sont toujours à type muqueux, mais leur complication n'est pas encore extrême et on suit encore assez bien leurs contours. En plus toute cette muqueuse néoformée est facilement reconnaissable par ce fait qu'elle ne possède pas de *muscularis mucosæ* mais repose directement sur le tissu cellulaire sous-muqueux.

Du côté *des bords* de la plaie et au niveau de *la greffe*, car les deux points sont identiques, le processus de réparation est beaucoup plus intense. Le contour de l'épithélium de revêtement est beaucoup plus compliqué, les glandes poussent des culs-de-sac plus profonds et plus divisés, tendant à reproduire les glandes primitives. De plus, au point de vue cellulaire, on voit nettement, par endroits, des essais de différenciation. Quelques cellules bordantes, bien reconnaissables par leur affinité pour les colorants acides, apparaissent au milieu des cellules muqueuses qui constituaient presque uniquement le revêtement glandulaire du fond de l'ulcère réparé. On trouve partout un actif processus de multiplication cellulaire. Cependant en aucun point nous n'avons pu retrouver des cellules principales typiques, quoique certaines formes cellulaires soient d'une interprétation difficile, et semblent être en évolution vers ce type le plus parfait, et par conséquent le plus tardif.

Par endroits, on trouve encore des formations kystiques, entourées d'une couche unique de cellules aplaties. Et cela surtout au niveau des bords de la plaie et de la greffe. Celles-ci sont cependant plus rares.

En somme, nous voyons qu'après 47 jours, l'ulcère est com-

plètement recouvert d'épithélium, et que celui-ci ayant formé de nombreuses glandes, tend à reprendre, par une évolution lente, sa complexité et sa différenciation première dont il avait été obligé de se départir pour parer à une nécessité plus urgente : la réparation de l'ulcère.

Expérience VIII.

Chien n° 8. — Ulcère, 1 greffe au 60^e jour.

Opéré le 14 août 1908. — On fait comme d'habitude une très large ulcération, ayant environ 23 centimètres dans sa plus grande dimension, à la paroi postérieure de l'estomac. On fixe par pont sous-muqueux une greffe en plein milieu de l'ulcère.

L'animal est sacrifié le 13 octobre, c'est-à-dire 60 jours après l'opération.

A l'examen macroscopique de l'estomac on reconnaît encore nettement l'endroit où a porté l'exérèse de la muqueuse. Nous avons essayé de le reproduire fidèlement dans le dessin ci-joint.



FIG. 11.

Les dimensions en sont fortement réduites puisqu'elle mesure 4 cent. 1/2 dans sa plus grande largeur. La forme de l'ulcère

tion est irrégulièrement ovalaire avec des encoches et des retraits.

Elle est bordée par les plis radiés de la muqueuse froncée autour d'elle ; mais ces plis sont moins fortement accusés que dans les ulcérations plus récentes. Ils semblent par endroits se perdre en dédolant sur le fond de l'ulcère et même se continuer avec les ébauches de vallonement et de crêtes, que l'on voit nettement à jour frisant sur le fond réparé de l'ulcère, celui-ci paraît en effet recouvert sur toute sa surface d'épithélium régénéré. Il est irrégulier, couvert de crêtes, de mamelonnements. Mais, ce processus semble être un peu moins intense que dans l'ulcère du 47^e jour. Non plus au milieu, mais près d'un des bords on reconnaît la greffe fixée, qui a été amenée là par suite de la rétraction irrégulière des bords. Du reste, comme dans l'expérience précédente, la greffe est beaucoup moins apparente que dans les greffes plus jeunes et se confond presque avec les mamelonnements qui l'entourent.

L'*examen histologique* donne lieu aux constatations analogues à celles que nous avons décrites en examinant l'ulcère du 47^e jour.

La réparation du fond de l'ulcère est complète et il est tapissé entièrement d'épithélium néoformé.

Celui-ci n'est plus de contours simples, mais au contraire très compliqués, surtout au niveau de la greffe, et des bords de la muqueuse respectée.

On voit une foule de vallonements et de plis qui, même à l'œil nu, sont perceptibles nettement sur la coupe.

La distinction entre le 47^e et le 60^e jour réside, peut-être, dans la richesse plus grande de ceux-ci et dans le perfectionnement et la complexité plus considérable des culs-de-sac glandulaires.

Quant à la différenciation des cellules, il ne semble pas qu'elle soit ici plus avancée. On ne remarque en effet aucune cellule principale, et les cellules bordantes, vues dans les culs-de-sac glandulaires néoformés, proches de la greffe ou des bords, paraissent

même un peu moins nombreuses et moins nettes que dans l'observation précédente.

Il semblerait donc ici que le processus de réparation ait subi un léger retard, dû peut-être à des causes plus générales, état de santé de l'animal par exemple.

Examen physiologique. — Ainsi de l'examen histologique de ces ulcères tardifs, il semble que la muqueuse néoformée soit en train de récupérer ses différenciations premières et, en même temps que ses cellules différenciées, des propriétés physiologiques qui sont leurs fonctions digestives.

Ceci nous a été prouvé par une épreuve dont le résultat est venu même devancer, par sa rapidité, l'examen histologique, et en faisant prévoir les détails.

Aussitôt après la section de la partie de l'estomac comprenant l'ulcère, chez ce dernier chien, M. le docteur Carnot a prélevé immédiatement, avant de fixer les pièces, une partie de la muqueuse régénérée du centre de l'ulcère, et en même temps, comme témoin, une partie de la muqueuse saine du fundus. Ces parties de muqueuses ont été séparément triturées, réduites en parties très fines et mises à macérer dans de petits tubes à essais additionnés d'eau légèrement acidulée à l'acide chlorhydrique.

Dans ces tubes on a mis, selon la technique de Mett, de fins tubes capillaires renfermant de l'albumine d'œuf coagulée.

Le tout a été porté à l'étuve à 37° pendant 24 heures, et l'examen fait le lendemain a fait constater que si l'albumine avait complètement disparu dans les tubes baignant dans l'extrait de muqueuse saine, elle avait été digérée également en partie dans l'extrait de muqueuse régénérée, témoignant ainsi d'une façon indiscutable de la régénération partielle de son pouvoir peptique.

SYNTHÈSE DES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

De cet ensemble de faits expérimentaux, que nous nous sommes efforcé de traduire fidèlement, tels que nous les avons vus au laboratoire, nous croyons légitime de pouvoir tirer les déductions et les considérations suivantes.

Celles-ci auront en but successivement :

- 1° La production expérimentale d'ulcères gastriques ;
- 2° Leur processus de réparation spontanée ;
- 3° L'évolution à leur surface des greffes gastriques, directes et indirectes.

1° Production expérimentale d'ulcères gastriques.

Nous pouvons désormais dire, à la suite des 8 expériences positives que nous avons faites, que cette production expérimentale est possible. Du reste, déjà Griffine et Vassale, puis Mathes étudiant l'autodigestion de l'estomac en avaient montré la possibilité. Il est vrai que les deux premiers faisaient porter leur exérèse jusque sur la musculuse, et que le troisième usait d'un artifice ingénieux pour lutter contre la rétraction immédiate des bords de la plaie. C'est en effet dans cette rétraction que gît l'obstacle qui a pu arrêter certains expérimentateurs. Nous avons cité, dans notre introduction, les paroles mêmes de M. Tuffier au cours de la communication qu'il fit au Congrès de médecine de 1907. Cet auteur n'a plus

retrouvé trace, 8 et 25 jours après l'opération, de pertes de muqueuse de la largeur d'une paume de main.

Nous croyons, d'après les résultats obtenus par nous, que ces exérèses n'étaient pas assez larges pour empêcher à la rétraction d'accoler immédiatement les bords sectionnés de la muqueuse, entravant ainsi la formation d'ulcère.

Du reste, nous-même, après avoir constaté l'exiguïté des ulcères qui étaient le résultat d'exérèses cependant considérables, lors de nos premières expériences, avons-nous sans cesse dans les suivantes augmenté les dimensions de celles-ci, jusqu'à 22 et même 25 centimètres ; et par cette technique nous avons obtenu des résultats positifs et de larges ulcères gastriques, dont nous avons pu étudier l'évolution. Nous croyons donc que 10 centimètres est la dimension minimum de l'exérèse de la muqueuse qu'il faut faire, pour obtenir une perte de substance durable de l'estomac.

Nous avons dans le compte rendu de chacune de nos expériences insisté longuement sur l'aspect macroscopique des ulcères, obtenus par ces exérèses larges. Leur forme, représentée par nos figures, est variable : soit circulaire, soit ovale, le plus souvent irrégulière, avec des retraits. Le fond en est tomenteux, puis lisse, se reconnaissant facilement des parties voisines respectées. Les bords en sont froncés, recroquevillés, et l'étude de leur processus de réparation nous en donnera la raison.

2° Réparation spontanée des ulcères expérimentaux.

Ces larges pertes de muqueuse faites chez l'animal ont une tendance marquée à la guérison spontanée, sans complications. En effet, sur les 9 chiens opérés par nous, aucun n'est mort de complications quelconques, et qui d'habitude assombrissent tant le pronostic des ulcères spontanés. Nous n'avons observé ni gastrorrhagie, ni perforations, ni jusqu'à présent de sténoses pyloriques. Tant il est vrai que nos ulcérations diffèrent encore du type de l'ulcère de Cruveilhier.

Du reste, depuis longtemps, les cliniciens et les expérimentateurs avaient remarqué la facilité avec laquelle se réparent les pertes de substance de la muqueuse stomacale. Pavy, Schiff, Korte, puis Quincke et Dälwyler l'avaient déjà constatée chez le chien, détruisant ainsi la théorie qui faisait de l'ulcère rond le résultat de l'autodigestion de l'estomac.

De même, les progrès de la chirurgie gastrique ont fait plus d'une fois constater chez l'homme la réparation rapide et complète des plaies chirurgicales ou traumatiques de l'estomac ainsi que des érosions produites par la sonde.

Griffine et Vassale, dans des expériences bien conduites et desquelles les nôtres se rapprochent à plus d'un égard, étudièrent en 1888 le processus de réparation des ulcères expérimentaux qu'ils avaient pu déterminer. Ils avaient remarqué que la réparation se faisait toujours et rapidement.

L'examen histologique qu'ils avaient pratiqué de la muqueuse néoformée leur avait montré la *régénération*

graduelle de la muqueuse. Ils avaient constaté que bientôt il existait à la surface de l'ulcère un revêtement continu d'épithélium cylindrique, donnant naissance à son tour à des bourgeons néoglandulaires. La durée totale de la réparation ne dépassait pas 8 à 10 jours.

Mais pour ces auteurs, la cause de ce revêtement était le bourgeonnement des glandes des bords de section. Nous verrons tout à l'heure quelle en est notre explication, fondée sur l'examen de nos coupes.

Mathes, en 1893, avait fait les mêmes constatations.

La réparation de nos ulcères expérimentaux, il est vrai beaucoup plus larges et nous en avons donné les raisons, demande, nous le croyons, un temps beaucoup plus considérable, surtout si nous désignons par réparation, non point seulement le processus rapide de revêtement, mais la régénération complète de la muqueuse gastrique avec ses caractères histologiques et biologiques ; car c'est là en effet la véritable réparation, le premier processus étant comme nous allons le voir un processus d'urgence, imparfait, équivalant à une réduction fonctionnelle de l'organe.

De la série d'expériences faites par nous, il ressort que l'on peut distinguer trois phases dans la réparation des ulcères gastriques expérimentaux ;

- 1° La rétraction des bords de l'ulcère ;
- 2° La néoformation d'un épithélium simplifié de revêtement issu de la muqueuse par divers mécanismes ;
- 3° La complication secondaire de cet épithélium tendant à récupérer ses fonctions digestives.

Nous allons étudier séparément chacune de ces phases.

1° *La rétraction des bords* de l'ulcère expérimental est un processus d'urgence qui se produit presque immédiatement, et couvre d'emblée de larges surfaces, tendant à faire disparaître l'ulcération formée.

Il peut même parfois y suffire, si l'exérèse n'a pas été assez large, et grâce à ce procédé, les bords de l'ulcération mis immédiatement en contact s'accolent, en cicatrice radiée, et l'ulcération a disparu, comblée. Tel est pour nous, comme nous l'avons déjà dit, le processus qui explique l'insuccès de certains expérimentateurs pour la production d'ulcères gastriques.

Mais la rétractilité des bords a sa limite, et si l'exérèse est plus large, les bords ne peuvent plus arriver en contact. Ils se froncent cependant, donnant ces aspects plissés comparables à un anus, à l'ouverture d'une bourse, à des circonvolutions cérébrales, aspects que nous avons retrouvés toujours à l'examen de l'estomac de nos chiens, et que nous avons essayé de reproduire dans nos figures.

Cet aspect n'est du reste pas tant éloigné de celui des cicatrices plissées, étoilées, retrouvées à l'autopsie de gens porteurs d'ulcères de l'estomac guéris, ou en évolution, et dont on trouve de fidèles reproductions dans les pièces du musée Dupuytren, ou dans les atlas d'anatomie pathologique.

Le degré de la rétraction des bords est considérable puisque, en général, nos vastes exérèses ont été réduites de moitié pour les différents diamètres ; comme on peut le voir en comparant dans nos expériences la largeur de l'ulcération opératoire et celle retrouvée à l'autopsie.

La rétraction n'est du reste pas égale dans les différents

sens, ce qui fait que nos ulcères affectent des formes irrégulières et ne représentent pas exactement le dessin réduit de l'exérèse première.

Quelle est la cause de cette rétraction? Elle réside vraisemblablement dans la rétractilité extrême de la poche gastrique, due elle-même à sa richesse en cravates musculaires qui, tout en pouvant se laisser distendre énormément après un repas copieux, peuvent, quand l'estomac est vide, rétracter ses parois, en plissant intérieurement sa muqueuse mobile, et même rendre sa cavité purement virtuelle.

Griffine et Vassale en effet, pour détruire ses effets, enlevaient la musculouse, et Mathes fixait l'estomac, avant de faire son exérèse, sur une plaque arrondie de verre, par des points de suture. Tuffier cautérisait dans le même but la musculouse avec des caustiques.

Ces diverses tentatives ne réussissaient pas cependant à empêcher complètement cette rétraction, due il est vrai plus à la contraction des tuniques musculaires de l'estomac dans leur ensemble, que dans celles immédiatement sous-jacentes à l'ulcération.

Peut-être aussi à côté de cet élément primordial et principal qu'est la contracture musculaire, s'ajoute-t-il dans la suite un facteur secondaire, plus tardif, qui serait dû à la rétractilité des fibres élastiques du tissu cellulaire sous-muqueux, dans lequel on remarque nettement sur les coupes une tendance marquée à l'organisation, et la richesse en fibres parallèles.

Du reste, ce qui tendrait à le prouver, c'est qu'il semble bien que cette rétraction n'atteigne pas de suite son maxi-

mum, mais, qu'au contraire, elle prolonge son effet et tende toujours dans la suite à diminuer la surface du processus de réparation, qui lui fait suite.

2° *Revêtement muqueux de l'ulcération.* — L'ulcération ne pouvant se réparer par le processus d'urgence, puisque la rétraction ne suffit plus à la couvrir, la réparation se fait alors par un autre mécanisme plus parfait, mais plus lent, aboutissant à une véritable régénération de la muqueuse enlevée. Il comprend deux éléments principaux :

a) Il se produit sur les bords de la plaie *un glissement de l'épithélium* qui prend des formes allongées et rampantes tendant à recouvrir l'ulcère d'une couche unicellulaire de cellules aplaties. Ultérieurement, ces cellules se multiplient par endroits, se relèvent et se tassent, comme on l'a vu dans le schéma 3 (ulcère au 10° jour) et tendent à ébaucher des crêtes et des plis, qui seront plus tard l'origine des glandes.

b) Un deuxième processus se réalise sous l'influence des frottements de la plaie avec le reste de la muqueuse. Des cellules se détachent, même au niveau des bords, et vont se fixer sur le fond détergé de la plaie. Là elles se fixent et contractent des adhérences définitives. Elles vivent puis prolifèrent activement par multiplication cellulaire. De cet îlot de nouvel épithélium ainsi constitué, glisse une couche de cellules aplaties qui couvre une partie de l'ulcère et s'en va à la rencontre de la couche épithéliale issue des bords de la plaie. Ce sont là les *greffes spontanées par décalque*, ou *par essaimage*, que M. Carnot avait

déjà décrites, pour d'autres réparations muqueuses. L'examen de la coupe dont le schéma est représenté par la figure 8, en fournit un bel exemple au point indiqué par Ge.

En même temps il se produit des modifications importantes du côté des bords immédiats de la muqueuse saine. Celle-ci, repoussée par la rétraction, fait en quelque sorte hernie à l'intérieur de l'ulcère, dépassant les limites nettement visibles de la *muscularis mucosæ*, au niveau de laquelle elle a été primitivement sectionnée par l'exérèse, et vient s'effiler sur le fond même de l'ulcère, où elle se continue par le glissement cellulaire que nous avons étudié.

Ses glandes se simplifient et subissent la transformation muqueuse, tandis que disparaissent les cellules différenciées bordantes et principales.

De plus on constate à sa base des formations kystiques dont nous dirons l'origine probable en étudiant l'évolution des greffes.

Cependant, le fond de l'ulcère, qui n'est pas encore revêtu d'épithélium et constitue du tissu celluleux sous-muqueux, offre une structure en train de s'organiser. On reconnaît à sa surface une riche exsudation fibrineuse, et dans sa profondeur, de nombreux leucocytes, témoignant d'une réaction inflammatoire assez intense par places, et des fibres conjonctives parallèles à la surface. Il est bientôt recouvert d'une couche continue de muqueuse. Celle-ci a d'abord une structure très simple, c'est un revêtement de cellules en surface de type muqueux. Mais il ne tarde pas à se compliquer et c'est là le troisième temps de la réparation, le plus pénible et aussi le plus lent.

Complication secondaire de l'épithélium du revêtement.

— Ce processus peut difficilement être séparé du précédent avec lequel il est connexe. En effet, tandis que tout près des bords de la muqueuse sectionnée on le voit déjà se dessiner, la couche est encore très simplifiée à une certaine distance de ceux-ci ; en somme la perfection de la réparation, dans les processus spontanés, a une marche centripète. Voici quelles sont ses différentes étapes.

Bientôt au milieu du revêtement unicellulaire de cellules muqueuses, se forment des saillies et des invaginations, dues à une multiplication plus abondante par places. C'est là l'origine d'une part de plis, et d'autre part de formations glandulaires de type muqueux, et cela est visible, aux bords de l'ulcère, dès les 10 premiers jours. Partout, surtout au fond de ces culs-de-sac, on constate un processus très intense de multiplication cellulaire. Peu à peu les glandes d'abord formées par un tube unique, se compliquent, multiplient leurs culs-de-sac et tendent à recouvrer leur morphologie première. Ces glandes sont pendant longtemps d'un type uniquement muqueux. Et cela est à rapprocher de certains processus pathologiques tels que la gastrite muqueuse, survenant lorsque les conditions du milieu stomacal sont défavorables.

Ce type muqueux persiste pendant assez longtemps, puis au 47^e jour on voit apparaître parmi ces glandes des ébauches de différenciation, surtout au niveau des bords de l'ulcère et de la greffe, comme nous le verrons ultérieurement. Ce sont d'abord les cellules bordantes qui apparaissent en premier lieu. Cependant même après 60 jours la différenciation n'est pas complète, et on ne

trouve pas encore de cellules principales typiques quoique l'expérimentation physiologique nous ait prouvé que la muqueuse néoformée avait déjà retrouvé en partie son pouvoir peptique.

Telles sont les étapes diverses que nous avons constatées dans la réparation spontanée de nos ulcères gastriques. En somme, la muqueuse gastrique se répare comme les autres muqueuses, et nous retrouvons là les processus généraux qui avaient été déjà définis par le Dr Carnot dans son opuscule sur les régénérations d'organes. Peut-être n'en est-il pas autrement dans le processus de guérison des ulcères spontanés, si souvent constatés.

L'examen histologique d'ulcères guéris pourrait fixer à cet égard. De même il serait intéressant en ce sens d'étudier les causes qui peuvent gêner le processus de réparation spontanée, soit causes locales, tenant à l'alimentation, aux corps étrangers ingérés, aux variabilités du suc gastrique, soit causes générales altérant les fonctions vitales de l'animal (1) ; comme d'autre part, les causes qui peuvent faciliter ce processus. Nos chiens ayant été, après l'opération, mis dans toutes les conditions, repos, diète hydrique, alimentation liquide et progressive, devant faciliter leurs réparations cellulaires.

Ainsi cette technique des ulcères par exérèse pourrait servir à la fois à élucider la pathogénie et le traitement des ulcères spontanés.

(1) Quincke aurait noté en effet une diminution de rapidité de réparation des plaies gastriques après une abondante saignée.

3° Évolution des greffes gastriques.

C'est du reste la constatation de la lenteur du processus complexe de régénération cellulaire qui a donné au D^r P. Carnot l'idée d'aider et de raccourcir ce travail de réparation, en examinant sur le fond de l'ulcère des greffes de muqueuses qui deviennent autant de centres de prolifération active.

La lecture des expériences précédentes a montré jusqu'à quel point ces résultats avaient été heureux.

Ces greffes ont été fixées par divers procédés, soit directement par un fil de soie, ou surtout technique qui a paru meilleure, sous un pont de tissu sous-muqueux, soit indirectement en faisant ingérer à l'animal porteur d'un ulcère récent, des greffes de muqueuse gastrique encore vivante.

Toujours les résultats ont montré que les greffes avaient vécu, prospéré et aidé puissamment à la réparation de l'ulcère et à la régénération plus rapide et plus parfaite de la muqueuse excisée.

L'évolution de ces greffes présente quelques particularités dignes d'être mises en valeur.

Nous étudierons tout d'abord *les greffes directement fixées*.

En premier lieu, on constate que l'épithélium greffé se transforme rapidement par simplification : en effet, dans la très grande majorité des cas, les cellules complexes et différenciées de la greffe disparaissent bientôt ; en premier lieu les cellules principales des glandes du fond dégénèrent de telle sorte qu'on ne les retrouve plus après quelques jours.

En second lieu, les cellules bordantes un peu plus résistantes cependant disparaissent à leur tour. La totalité des glandes disparaît souvent et la muqueuse se réduit alors simplement aux cellules épithéliales et muqueuses qui, beaucoup plus résistantes, prolifèrent à peu près seules ; telle est la transformation muqueuse totale telle que nous l'avons observée.

La muqueuse de la greffe ainsi simplifiée prolifère très activement, mais ce n'est que tardivement que l'épithélium glisse le long des bords de la greffe, en prenant des formes aplaties et rampantes, qui tapissent le fond de l'ulcère, lui formant un revêtement épithélial nouveau qui va à la rencontre de celui issu des bords. Plus tard, les cellules se tassent, se multiplient, se serrent les unes contre les autres, puis ne pouvant plus tenir sur un seul rang elles esquissent des plis et des cryptes. Ce n'est qu'ultérieurement après ce premier travail de tapissement, puis de condensation que la muqueuse nouvelle se différencie et que s'organisent des ébauches de formations glandulaires. Ces glandes d'abord simples se compliquent d'abord morphologiquement en poussant des culs-de-sac nombreux. Enfin, vers le 47^e jour, on voit apparaître parmi les cellules uniquement muqueuses qui les composaient, des ébauches de différenciations cellulaires. Ce sont en premier lieu les cellules bordantes qui apparaissent dans la greffe même ou près d'elle. Cependant au 70^e jour on ne reconnaît pas encore de cellules principales.

Comme on le voit, l'îlot de muqueuse greffée se comporte comme la muqueuse des bords, et contribue activement, non seulement à la réparation de l'ulcère, mais à la rapidité de perfectionnement des régénérations cel-

lulaires, car on ne trouve les formations différenciées qu'au niveau des bords de l'ulcère et de la greffe.

Une autre particularité histologique, fréquemment observée sur les greffes gastriques, est la tendance aux dilata-tions cavitaires. Celles-ci sont très fréquentes aux bords de la greffe, à sa base, comme aussi au niveau des bords de la muqueuse sectionnée. Elles sont revêtues d'un épithélium aplati par compression et sont de forme la plupart du temps cylindrique. Mais quelquefois elles offrent des formes polykystiques, avec des éperons.

Peut-être sont-elles le résultat de l'oblitération des tubes glandulaires le long des bords recroquevillés de l'ancienne muqueuse. En tous cas, elles sont à rapprocher de ces formations kystiques que M. Carnot a décrites, et qui sont l'évolution normale des greffes de muqueuse gastrique sur le péritoine par exemple.

Les greffes indirectes par ingestion ont donné les mêmes résultats évolutifs. Ces greffes ont vécu, et tendaient à se développer exactement comme les greffes directes. C'est ce que l'exp. VI a prouvé d'une façon indiscutable. La fixation sur l'ulcère de parcelles vivantes de muqueuse gastrique peut facilement se concevoir par ce fait que la surface de l'ulcère n'étant plus lisse ni glissante, ni revêtue de mucus, mais au contraire de fibrine exsudée et plastique, ces greffes auront tendance à y adhérer et à s'y incruster.

Le pourcentage des greffes que nous avons fixées paraît très considérable. Il est vrai que nous avons toujours greffé des fragments de muqueuse provenant du même animal et que ce sont là les conditions les plus avantageuses pour leur réussite.

Les résultats seront, il est permis de le supposer, moins heureux pour des animaux de même espèce.

Quant aux greffes provenant d'espèces différentes, les résultats négatifs, obtenus déjà par M. Carnot pour d'autres greffes cutanées ou muqueuses, ne permettent guère d'y avoir confiance.

Que faut-il penser de l'utilisation thérapeutique de ces divers procédés, dans le cas d'ulcères simples ?

La méthode par greffe directe nécessiterait une laparotomie et une gastrotomie, ce qui restreint beaucoup ses applications. Elle serait cependant plus sûre, et plus exacte, le chirurgien plaçant directement la greffe, prise en un autre endroit de l'estomac, à l'endroit favorable.

La méthode des greffes indirectes, par ingestion, a l'avantage de ne pas exiger une laparotomie préalable, mais elle exigerait pour sa réussite de la muqueuse gastrique humaine et vivante, et cette restriction est assez importante pour faire de cette méthode une méthode d'exception. De plus, un doute pourrait toujours subsister sur l'existence de l'ulcère d'abord, puis sur sa guérison.

Il s'agirait, de plus, de savoir si les résultats fort encourageants dans les cas d'ulcères expérimentaux par exérèse, seraient de même ordre dans les cas d'ulcères pathologiques spontanés, et si les mêmes causes qui empêchent la cicatrisation de l'ulcère n'empêcheraient pas l'évolution des greffes.

A cette question, seule, l'application chirurgicale à l'homme, dans des cas bien définis, pourra répondre et décidera si l'ingénieuse méthode des greffes de muqueuse gastrique, telle que la préconise M. le Dr P. Carnot, est susceptible d'applications chirurgicales utiles.

CONCLUSIONS

1° Il est possible d'obtenir expérimentalement des ulcères gastriques, par exérèses de la muqueuse ; il faut pour cela que cette exérèse soit large, dépassant 10 centimètres, afin de lutter contre la rétraction des bords, processus d'urgence destiné à la réparation spontanée des lésions.

2° La réparation de l'ulcère gastrique expérimental se fait suivant un processus général, qu'on rencontre dans toutes les régénérations de muqueuses, et qui comprend trois éléments principaux :

A) En premier lieu se produit une *rétraction des bords de l'ulcère*, due en partie à la contraction des tuniques musculaires sous-jacentes, ce qui diminue d'autant les dimensions initiales de la plaie.

B) On observe ensuite, à la limite de la muqueuse conservée, un *processus de glissement de l'épithélium*, qui constitue d'abord, à la surface de l'ulcère, une simple couche continue de cellules aplaties.

Ultérieurement, les cellules se multiplient, se relèvent et se tassent, et après une semaine environ, poussent, en surface et en profondeur, des prolongements qui seront l'origine de plis et de glandes dans la muqueuse régénérée.

c) Un troisième processus se réalise sous l'influence des frottements de la plaie avec le reste de la muqueuse : *des greffes spontanées* se produisent par décalque de la muqueuse ancienne sur le fond détergé de la plaie. Les cellules ainsi greffées contractent des adhérences définitives, prolifèrent à leur tour par division directe principalement, et l'îlot de nouvel épithélium ainsi constitué augmente peu à peu de dimensions, jusqu'au moment où il rejoint la couche épithéliale issue des bords de la plaie par glissement et prolifération.

III. — La muqueuse ainsi reconstituée a d'abord une structure très simple : c'est un revêtement de cellules de surface. Plus tard, se produisent des saillies et des invaginations constituant d'une part des plis, et d'autre part des formations glandulaires de type muqueux, et cela dès les 10 premiers jours.

Ce type muqueux persiste pendant un assez long temps ; puis après 45 à 50 jours apparaissent des ébauches de différenciation.

Cependant, même après 70 jours, la différenciation n'est pas complète et on trouve seulement quelques rares cellules bordantes, mais aucune cellule principale.

IV. — La simplification de l'épithélium régénéré est à rapprocher de ce qu'on observe dans certains processus pathologiques, tels que la gastrite muqueuse. Elle montre que si la reconstitution épithéliale est d'une étonnante rapidité, sa différenciation ultérieure est un phénomène beaucoup plus délicat et beaucoup plus tardif.

V. — On peut réaliser artificiellement un processus de greffe qui reproduit le processus naturel précédent :

Une greffe fraîche de muqueuse gastrique prélevée au niveau du fundus chez le même animal et fixée au fond de la plaie, ne meurt pas, mais elle simplifie sa structure et subit elle aussi, dans presque tous les cas, la transformation muqueuse.

Les cellules muqueuses, seules persistantes, glissent alors sur le fond de l'ulcère au niveau des bords de la greffe comme au niveau des bords de la plaie ; elles prolifèrent en même temps, d'où résulte le tapissement d'une partie de l'ulcère, ce qui raccourcit notablement le temps nécessaire à la réparation d'un ulcère expérimental.

VI. — Par là même on peut songer à l'utilisation thérapeutique de la méthode des greffes muqueuses directement appliquées sur l'ulcère en chirurgie gastrique. Mais toutes réserves doivent être faites sur le développement ultérieur des greffes lorsqu'il s'agit d'ulcères pathologiques spontanés, à cicatrisation pénible, et souvent récidivants.

VII. — On peut aussi réaliser des greffes en introduisant par ingestion de nombreux fragments de muqueuse gastrique fraîche. Les greffes ainsi ingérées se fixent en partie et avec élection sur le fond dépoli de l'ulcère.

VIII. — Pareille méthode applicable à l'homme simplifierait la technique des greffes dans le cas d'ulcère gastrique spontané, mais elle serait nécessairement plus infi-

dèle et moins facile à contrôler ; de plus, elle exigerait, pour la réussite des greffes ingérées, de la muqueuse gastrique humaine et vivante.

IX. — Pour toutes ces raisons, la méthode de traitement des ulcères gastriques spontanés par les greffes muqueuses, que préconise M. le D^r P. Carnot, reste jusqu'à maintenant une simple méthode expérimentale.

Vu :

Le Président de la Thèse,
GILBERT.

Vu :

Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- Baum.** — Situation de l'estomac du chien. *Deutsche Zeitschrift für Thiermedizin und verg. Pathologie*, XV.
- Bolton (O.)**. — The experimental production of gastric ulcerations by injection of gastrotoxin. *Lancet*, CLXXXIV, 1330.
- Bezançon et Griffon.** — Ulcérations gastriques au cours de la septicémie pneumonique chez le cobaye. *Soc. Anat.*, 1899.
- Bitchl.** — De la guérison des plaies de l'estomac, de l'intestin, de l'utérus. *Arch. für path. Anat.*, t. 109, fasc. III, p. 507.
- Bizzozero.** — Accroissements et régénérations d'organes. *Arch. p. les sc. méd.*, t. XVIII, p. 85-94.
- Bocci.** — Sulla autodigestione della stomaco. Studio experiment. *Riv. clin. de Bologna*, 1880.
- Bœucher.** — *Dorpater med. Zeitschrift*, 1874, p. 148.
- Boch (C.-H.)**. — Contribution à l'étude de la pathogénie de l'ulcère chronique de l'estomac. *Sem. méd.*, 26 avril 1905.
- Branca.** — *Dictionnaire de Physiologie*. Art. : Greffes animales.
- Brinton.** — *Traité des maladies de l'estomac*, 1870.
- Bruchon.** — *Etiologie et pathogénie de l'ulcère de l'estomac*. Th. Paris, 1894.
- Clairmont.** — Ueber das experimental erzeugte Ulcus ventriculi. *Arch. für klin. Chir.*, LXXXVI, 1, 1907.
- Carnot (P.)**. — *Les régénérations d'organes* (Act. méd.), 1899.
- Problème thérapeutique des régénérations d'organes. *Pr. Méd.*, 6 janvier 1900.
- Les réparations expérimentales des tissus. Rapport à la section d'Anatomie pathologique du *XIII^e Congrès international de Médecine*. Paris, 1900.
- Sur l'évolution des greffes de la muqueuse gastrique. *Soc. de Biologie*, 22 octobre 1904.
- Les greffes des muqueuses et la pathogénie des cavités kystiques. *Arch. de Méd. exp.*, mai 1905, n° 3.
- Les greffes muqueuses, leur application au traitement des ulcères gastriques. *Soc. Biologie*. LXIV, 726.
- Greffes et pigmentations. *Soc. de Biologie*, 25 avril 1896.
- Cornil et Carnot.** — Sur la régénération des muqueuses. *Arch. méd. exp.*, 19 juillet 1898.
- Régénération cicatricielle des conduits muqueux et de leur revête-

- ment épithélial. *Arch. de Méd. exp.*, mai 1895 ; décembre 1897-1898 ; mai 1899, avec planches.
- Cornil et Ranvier.** — *Traité d'histologie pathologique.*
- Cruveilhier.** — *Maladies de l'estomac.*
- Mémoire sur l'ulcère simple chronique de l'estomac. *Revue médicale française et étrangère*, 1838.
- Duval.** — *L'ulcère de l'estomac.* Th. de Paris, 1852.
- Ellenberger et Baum.** — *Anatomie du chien*, traduit par DENICKER, 1894.
- Enriquez et Hallion.** — L'ulcère gastrique expérimental par toxine diphtérique. *Soc. biologie*, 23 déc. 1893.
- Finocchiaro.** — Lesioni sullo diaphragmatiche del vago et loro rapporto con l'ulcerogastro. *Ref. med.*, XXIV, 645.
- Galliard.** — *Essais sur la pathogénie de l'ulcère rond.* Th. de Paris, 1882.
- Gandy.** — *La nécrose hémorragique des toxémies et l'ulcère simple.* Th. de Paris, 1899.
- Gilbert (A.).** — Coli-bacillose. *Traité de médecine et de thérapeutique.*
- Gilles de la Tourette.** — L'ulcère rond dans les hôpitaux de Paris : pathogénie et statistique. *Soc. méd. des Hôp.*, 8 juin 1894.
- Griffini-Vassale.** — Ueber die Reproduction der Magenschleimhaut. *Beitrag zur pathol. Anat. und z. allg. Pathol.*, III B, 1888. S. 425.
- Hauser.** — Examen microscopique de la cicatrice consécutive à un ulcère guéri. *Berliner klinische Wochenschrift*, octobre 1882.
- Hayem.** — Contribution à l'étude de la pathogénie de l'ulcère de l'estomac. *Soc. méd.*, 5 avril 1895.
- Jeanne.** — Pathogénie de l'ulcère de l'estomac. *Normandie médicale*, 15 janvier 1903.
- Jousset et Lefas.** — Ulcérations expérimentales de l'estomac. *Soc. Anat.*, mai-juin 1908, p. 405-445.
- Lebut.** — *Ulcérations gastriques chez un chien ayant des concrétions fibreuses des valvules du cœur*, 1852.
- Lœbe.** — Ueber Regenerations des Epitheliums. *Arch. für Entwicklung mechanisch der Organismen*, p. 297, 1898.
- Loudet.** — *Des ulcérations de l'estomac à la suite d'abus alcooliques.*
- Mathes.** — *Untersuchungen über die Pathogenie des Ulcus rotundum ventriculi.* Diss. Iena, 1893.
- Id. *Beiträge zur pathol. Anat. und z. allg. Path.* von ZIEGLER, 1893. B. XII, s. 309.
- Mathieu et Roux.** — Sur un cas d'ulcération urémique de l'estomac et de l'intestin grêle. *Arch. gén. Méd.*, janvier 1902.
- Müller.** — *Ulcération gastrique en liant la veine porte chez le lapin*, Erlangen, 1860.

- Ophuls.** — Analysé dans le *Journal de Pathologie expérim. et comparée*, 1906, p. 181-182.
- Pavy.** — *Guy's Hospital reports*, 1868.
- Panum.** — Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie. *Arch. für pathologische Anat. and Physiol. und für klin. Med.*, 1862.
- Pilliet.** — *Réparation de la muqueuse gastrique détruite par les substances caustiques*, 1894.
- Poggi.** — *Guérison des plaies de l'estomac et de l'intestin*, 1887.
- Prévost-Cottard.** — *Ulcérations gastriques et intestinales*. Th. de Paris, 1867.
- Quénu et Branca.** — Recherches sur la cicatrisation épithéliale dans les plaies de l'intestin. *Arch. de Méd. exp.*, 190, p. 406-426.
- Renaut.** — *Traité d'Histologie*.
- Richet.** — *Dict. de Physiologie*. Art. : Estomac.
- Rokitansky.** — *Lehrbuch der Patholog. Anat.* III.
- Rubow.** — Contribution à la pathogénie et à la thérapeutique de l'ulcère de l'estomac. Analysé in *Sem. méd.*, mai 1906.
- Sacozi.** — De la régénération épithéliale de glandes gastriques et intestinales dans les conditions normales et pathologiques. *Gaz. di hospitali*, n° 19, 1885.
- Savariaud.** — *Ulcérations hémorragiques de l'estomac*. Th. de Paris, 1895.
- Slatineano.** — Ulcérations de la muqueuse gastrique après injection intra-péritonéale de cultures virulentes de cocco-bacille de Pfeiffer. 1 fig. *Soc. Anat.*, décembre 1901.
- Strenberg.** — Über experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren. *Zeits. f. Heilk.*, VII Suppl. 280, 1907.
- Tuffier.** — *Chirurgie de l'estomac*, 1907.
- Türck (F.-B.).** — Preliminary report on ulcer of the Stomach pathogenesis and pathology. *Tran. of the Chicago path. society*, VI, 439-441, 1908.
- Etude sur l'étiologie et la pathologie de l'ulcère peptique. *British medical journal*, 20 avril 1907. Analysé in *Arch. des Maladies de l'appareil digestif*, 1907, p. 699.
- Congrès de Lisbonne, 1905.
- *Experimentally induced peptic Ulcers stomach and duodenum*. Chicago, 1908.
- Turlain.** — *L'ulcère de l'estomac*. Th. de Paris, 1901-1902.
- Van Yjzerm.** — Pathogénie de l'ulcère chronique de l'estomac. *Sem. méd.*, 8 janvier 1902.
- Vergier.** — Les érosions de l'estomac. *Med. Wochenschrift*, 4 juin 1907.

Imp. J. Thevenot, Saint-Dizier (Haute-Marne).
